

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1925

THÈSE

N°

367

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre CHAMBET

Né à La Trimouille (Vienne) le 14 décembre 1899

LE SULFO-TREPARSENAN

(Dioxydiamino arsenobenzène méthylène sulfonate de soude)

EN INJECTIONS SOUS-CUTANÉES ET INTRA-MUSCULAIRES

DANS LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

Président : M. JEANSELME, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1925

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1925

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre CHAMBET

Né à La Trimouille (Vienne) le 14 décembre 1899

LE SULFO-TREPARSENAN

(Dioxydiamino arsenobenzène méthylène sulfonate de soude)

EN INJECTIONS SOUS-CUTANÉES ET INTRA-MUSCULAIRES

DANS LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

Président : M. JEANSELME, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, RUE CACINE, 45

1925

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNÉO.
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	N...
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie.	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	GILBERT.
	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
 ALGLAVE . . . Pathologie chirurgicale.
 AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
 BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN . . . Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE . . . Chimie biologique.
 BRANCA Histologie.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET . . . Pharmacologie et ma-
 tière médicale.
 CADENAT . . . Pathologie chirurgicale.
 CHAMPY Histologie.
 CHIRAY Pathologie médicale
 CLERC Pathologie médicale.
 DEBRÉ Hygiène
 I. de JONG . . . Anatomie pathologique.
 DUVOIR Médecine légale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FIESSINGER . . . Pathologie médicale.
 FOIX Pathologie médicale.
 GARNIER . . . Pathologie expérimentale
 HARVIER . . . Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER . . . Urologie.
 HOVELACQUE . . . Anatomie.

MM.

JOYEUX Parasitologie.
 LABBÉ (Henri) . . . Chimie biologique.
 LARDENNOIS . . . Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER Obstétrique.
 LEMAITRE Oto-rhino-laryngologie.
 LEMIERRE . . . Pathologie médicale.
 LÉVY-SOLAL . . . Obstétrique.
 LHERMITTE . . . Pathologie mentale.
 LIAN Pathologie médicale.
 MATHIEU . . . Pathologie chirurgicale.
 METZGER Obstétrique.
 MOCQUOT . . . Pathologie chirurgicale.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 MULON Histologie.
 PHILIBERT . . . Bactériologie.
 RIBIERRE . . . Pathologie médicale.
 RICHET Fils . . . Physiologie.
 TANON Pathologie médicale.
 TIFFENEAU . . . Pharmacologie en ma-
 tière médicale.
 VAUDESCAL . . . Obstétrique
 VERNE Histologie.
 VILLARET . . . Pathologie médicale.
 WELTER Ophtalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

GOUGEROT . . . Pathologie médicale
 GUÉNIOT Obstétrique.

MM.

RETTERER . . . Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.	MM.
AUVRAY. . . Clinique chirurgicale.	LÉRI. Clinique médicale.
CHEVASSU. . Clinique chirurgicale.	LCEPER . . . Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE . Clinique médicale.	PROUST . . . Clinique chirurgicale.
LEREBoullet. Clinique médicale infan-	RATHERY . . . Clinique médicale.
fantile.	SCHWARTZ . Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	Stomatologie.
CHAILLAY BERT	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MA SŒUR,

A MON PÈRE

*Qu'il trouve à la première page
de ce travail une assurance nouvelle
de mon amour filial et de ma pro-
fonde reconnaissance.*

A MA GRAND'MÈRE

Hommage de filiale affection.

A MA TANTE

*Bien faible témoignage de ma
profonde affection.*

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANSELME

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'honneur

*Pour le grand honneur qu'il nous
a fait en acceptant la présidence de
notre thèse.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

MM. LE PROFESSEUR DELBET

LE DOCTEUR GANDY

LE DOCTEUR LAUNAY

LE DOCTEUR CAUSSADE

LE DOCTEUR RUDAUX

LE DOCTEUR MOUCHET

A MONSIEUR LE DOCTEUR STODEL

Maître de Conférences à la Sorbonne
Médecin de la Sorbonne

*Qui nous a confié ce travail,
Notre profonde reconnaissance pour
les excellents conseils qu'il nous a
donnés.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR GASTOU

Chef du Laboratoire général des Hôpitaux de la rive droite

*Pour le remercier des observa-
tions qu'il a mises à notre disposi-
tion et pour l'accueil si aimable qu'il
nous a toujours fait dans son labo-
ratoire.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUSTE

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Qui nous a toujours réservé l'ac-
cueil le plus bienveillant dans son
service.
Respectueuse gratitude.*

INTRODUCTION

Depuis la découverte du 606 et du 914, l'activité des thérapeutes, des pharmacologistes et des chimistes s'est constamment dirigée vers la découverte de corps présentant une toxicité de moins en moins grande pour l'organisme en même temps qu'un pouvoir spirillicide aussi considérable que possible.

De plus comme la voie endoveineuse était la seule accessible en raison des douleurs déterminées par la causticité des agents thérapeutiques, les auteurs ont cherché à supprimer cette causticité et à préparer des corps dont les solutions seraient bien tolérées par la peau et par le muscle.

C'est un de ces corps : le Sulfo-Tréparsénan (Dioxydiamino-arséno-benzène, méthylène sulfonate de soude) qui fait l'objet de notre travail inaugural.

Nous sommes heureux d'assurer ici de toute notre reconnaissance M. le Docteur Louste, médecin de l'Hôpital Saint-Louis, et M. le Docteur Gastou, chef du laboratoire général des hôpitaux de la rive droite qui ont bien voulu nous recevoir dans leurs services, et

nous aider de leurs conseils. Ils nous ont donné leurs propres observations et ont contrôlé les nôtres.

Nous tenons aussi à remercier les laboratoires Clin qui ont mis à notre disposition toutes les ampoules dont nous avons eu besoin.

LE SULFO-TREPARSENAN

(Dioxydiamino arsenobenzène méthylène sulfonate de soude)

EN INJECTIONS SOUS-CUTANÉES ET INTRA-MUSCULAIRES

DANS LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

DES INJECTIONS SOUS-CUTANÉES ET INTRAMUSCULAIRES

Comme nous venons de l'indiquer les thérapeutes ont petit à petit cherché à substituer les voies intramusculaires et sous-cutanées à la voie endoveineuse pour l'administration des arseno-benzènes.

Ces voies nouvelles d'introduction de l'agent actif dans l'organisme n'ont pas été sans susciter de discussions. Celles-ci seraient trop longues à rappeler ici ; nous nous contenterons de signaler que ces injections ont surtout été combattues par : William Petger, Queyrat qui, ne leur trouvant pas d'avantages, les accusent « d'exposer les malades aux mêmes accidents que la voie intraveineuse. »

En leur faveur s'élèvent les voix du professeur Sicard et du professeur Minet qui préconisent l'emploi des injections sous-cutanées dans le traitement de la syphilis à toutes ses périodes.

M. le professeur Gougerot dans ses conférences sur les actualités médicales s'exprime ainsi en parlant de la médication arsenicale sous-cutanée :

« Le médicament s'absorbe mieux et la perte par élimination rapide est plus lente ; la tolérance immédiate est incontestablement supérieure et les viscères sont moins souvent lésés (rareté des ictères, etc). La voie sous-cutanée empêche la plupart des accidents brusques des phénomènes de choc, des crises nitritoïdes, etc. Il y a donc là un avantage manifeste et ce doit être la méthode de choix chez les fragiles, la femme enceinte, etc. »

M. le Dr Gastou et ses collaborateurs : Pontoiseau, Fuchs, Tissot qui ont étudié le Sulfo-Tréparséna par voie sous-cutanée, intramusculaire et veineuse, ont été frappés de la supériorité de la voie sous-cutanée. Leur expérimentation a porté sur une centaine de malades ; 2.500 injections ont été faites par eux, la plupart par voie sous-cutanée.

Enfin, les statistiques de Léonard montrent que la voie sous-cutanée ou l'intramusculaire semble plus efficace que la voie veineuse ; en effet, chez 428 malades, la réaction de Bordet-Wassermann est devenue négative dans 93 0/0 des cas par voie cutanée ou musculaire, alors que par voie veineuse, cette même réaction n'était négativée que dans 88, 5 0/0 des cas.

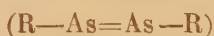
Nous avons pour notre propre compte, dans la série des observations que nous rapportons ici, traité par des injections sous-cutanées des syphilitiques à différentes périodes de la maladie.

Nous avons employé le Sulfo-Tréparséнан qui nous avait déjà, en raison de sa très faible toxicité et de son grand pouvoir curatif donné toute satisfaction en injections intraveineuses et au compte duquel nous ne pouvons mettre aucune action de choc.

Les injections sous-cutanées sont moins agressives pour l'organisme, et en particulier celles de Sulfo-Tréparséнан ne sont nocives ni pour le muscle ni pour le tissu sous-cutané. Elles permettent de traiter des sujets intolérants aux autres préparations arsenicales et elles rendent le signalé service de pouvoir faire bénéficier d'un traitement actif des malades qui hésitent à se soumettre aux injections intraveineuses en raison de leurs traces révélatrices.

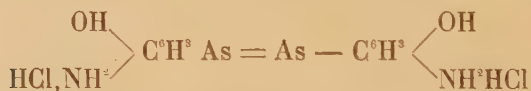
ETUDE CHIMIQUE

Le Sulfo-Tréparséna appartient à la série des arsénobenzènes, c'est-à-dire qu'il est caractérisé par la présence dans sa molécule du groupement « arsénoïque ».



R représentant un radical aromatique substitué.

Parmi les arsénobenzènes, le plus anciennement employé est le 606 ou dichlorhydrate de dioxydiamino arsénobenzène dont la formule développée



rend compte de sa construction moléculaire et montre que le radical aromatique consiste en un noyau benzénique sur lequel sont fixés un oxydrile ($-\text{OH}$) et un radical amine (NH^+) qui tendent à donner au corps une réaction alcaline.

La présence de deux molécules d'acide chlorhydrique salifie la base arsénobenzoïque et la transforme en un chlorhydrate. Celui-ci très soluble dans l'eau, possède une réaction acide. Cette acidité de la solution empêche l'injection intra-veineuse, aussi doit-on la neutraliser

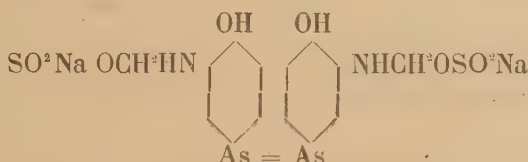
avec de la soude dans des conditions bien déterminées.

Malgré la haute activité thérapeutique du 606, les manipulations que réclame son emploi ont rendu nécessaires son abandon et la recherche d'autres corps plus maniables.

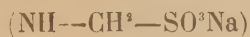
Le Sulfo-Tréparsénan représente un de ces corps. Il répond à la formule:



Sa formule développée permet d'en montrer la structure moléculaire



En comparant cette formule à celle du 606, on voit que le radical amine chlorhydrique ($NH^2 HCl$) de la première formule est remplacé dans la seconde par un radical amine substitué



Ce radical ne contient pas de fonction acide: l'hydrogène du groupe méthylène sulfonique CH^2SO^2H ayant été remplacé par le sodium.

De plus le 606, s'oxyde très rapidement et ses produits d'oxydation sont toxiques. C'est pour remédier à cet inconvénient que l'on a cherché à introduire dans sa molécule des groupements réducteurs qui jouent le

rôle de protecteurs et retardent dans une mesure plus ou moins grande l'oxydation des solutions.

Le 914 ou dioxydiamino-arsénobenzène monométhylène sulfoxylate de soude, répond à cette donnée: il a chronologiquement suivi le 606.

Dans ces trois arsénobenzènes, 606, 914 et Sulfo-Tréparsénan, nous mettrons en parallèle les formules des groupements amines pour montrer l'évolution progressive de leur structure.

1° 606	— NH^2HCl
2° 914	— $\text{NH-CH}^1\text{-SO}^2\text{Na}$
3° Sulfotréparsénan	— $\text{NH-CH}^2\text{-SO}^3\text{Na}$

L'examen de ces formules montre :

1° Que les deux dernières seules représentent des composés neutres ;

2° Que le Sulfo-Tréparsénan, plus oxydé que le 914 possède des propriétés réductrices moindres que celui-ci ;

3° Que le groupement, sulfonique (SO^3Na) du Sulfo-Tréparsénan est cependant réducteur et joue le rôle de protecteur et d'empêchant de l'oxydation de la molécule tout entière.

Les propriétés du Sulfo-Tréparsénan en résultent. Il est facilement soluble dans l'eau, avec laquelle il donne un liquide jaune clair limpide. Son odeur et sa saveur sont très nettement moins alliées que celles du 914. A sec ou en solution, il s'oxyde avec lenteur et de ce fait est bien plus maniable que les autres arsenicaux.

Grâce à son faible pouvoir réducteur, il ne provoque

pas aussi facilement que le 606 en injections intra-veineuses, les phénomènes d'intolérance.

Il ressort de cette étude comparative que le Sulfo-Tréparséнан est moins toxique, moins rapidement altérable, plus soluble que les autres arsénobenzènes pour une quantité d'arsenic organique égale (20 0/0).

ESSAIS BIOLOGIQUES

On sait que, à côté des analyses chimiques et des vérifications de la teneur en arsenic des différents arsénobenzènes, les laboratoires qui fournissent ces corps expertisent toujours au point de vue biologique, c'est-à-dire au point de vue de la résistance qu'offrent les animaux à la toxicité de ces composés.

La plupart des Etats qui reçoivent ces produits pharmacologiques venant de l'étranger ont tous établi des règles d'admission qui comportent des essais faits par injections de ces corps à des animaux, soit lapins, soit souris.

Les laboratoires Clin ont bien voulu nous communiquer leurs cahiers d'expériences. Les services physiologiques de ces laboratoires qui avaient d'abord pris comme test les conditions de l'Etat belge, qui étaient les plus sévères en ont encore augmenté les exigences et en particulier les essais biologiques de Sulfo-Tréparséna exigent, pour une injection intraveineuse de 0 gr. 33 par kilogramme de lapin, une survie minima de onze jours.

Nous extrayons au hasard des cahiers d'expériences quelques données :

1. — Lapin n° 431 pesant 1 kg. 880 ;

Reçoit le 25 octobre 0 gr. 35 par kilogramme, c'est-à-dire 0 gr. 66 de Sulfo-Tréparsénan (lot n° 100) dans la veine marginale de l'oreille.

Ses poids, dans les jours qui suivent l'expérience, sont :

Le 27 octobre.....	1.840 grammes.
Le 29 —	1.840 —
Le 31 —	1.820 —

Le poids reste à peu près constant jusqu'au 13 novembre.

2. — Lapin n° 448 pesant 2 kg. 450 ;

Reçoit le 18 novembre 0 gr. 35 par kilogramme, c'est-à-dire 0 gr. 86 de Sulfo-Tréparsénan (lot 104) dans la veine marginale de l'oreille.

Dans les jours qui suivent l'expérience les poids sont :

Le 19 novembre.....	2.440 grammes
Le 20 —	2.450 —
Le 21 —	2.220 —
Le 24 —	2.310 —
Le 26 —	2.300 —
etc.	

3. — Lapin n° 455 pesant 2 kg. 450.

Reçoit le 11 décembre 0 gr. 35 par kilogramme, c'est-à-dire 0 gr. 86 de Sulfo-Tréparsénan (lot 110) dans la veine marginale de l'oreille.

Dans les jours qui suivent l'expérience les poids sont :

Le 12 décembre.....	2 240 grammes
Le 13 —	2.150 —
Le 15 —	2.080 —
Le 19 —	1.990 —
Le 22 —	1.760 —
etc.	

4. — Lapin n° 476 pesant 1 kg. 630.

Reçoit le 19 janvier 0 gr. 35 par kilogramme c'est-à-dire 0 gr. 57 de Sulfo-Tréparséнан (lot 115) dans la veine marginale de l'oreille.

Dans les jours qui suivent l'expérience les poids sont :

Le 20 janvier.....	1.610	grammes
Le 21 — 	1.580	—
Le 23 — 	1.650	—
Le 24 — 	1.650	—
Le 26 — 	1.660	—
etc.		

On voit d'après ces quelques extraits que toutes les précautions sont prises et que l'extrême rigueur des conditions biologiques exigées avant de mettre le Sulfo-Tréparséнан entre les mains du praticien donne à celui-ci et aux malades tous les apaisements et toutes les sécurités.

POSOLOGIE. MODE D'ADMINISTRATION

Le Sulfo-Tréparsénan peut être utilisé par la voie veineuse comme tout autre arsénobenzène ; par voie cutanée et par voie musculaire.

De la voie intraveineuse, bien que nous l'ayons employée, nous dirons peu de chose : elle n'est pas l'objet de ce travail. Nous remarquerons seulement qu'en solution concentrée à la manière de Ravaut, ou étendue suivant la technique de Milian à un centigramme de solvant par centigramme de produit, le Sulfo-Tréparsénan s'est montré remarquablement actif ; probablement en raison de sa difficulté d'oxydation, et de sa composition.

Sauf la technique spéciale à la voie veineuse, tout le reste est semblable pour l'emploi du Sulfo-Tréparsénan par cette voie. La voie intramusculaire a été utilisée surtout chez les malades pour qui les injections sous-cutanées étaient douloureuses. La posologie et la marche du traitement sont identiques à la méthode usitée par voie sous-cutanée.

Le lieu d'injection est le quadrant supéro-externe de la fesse : « Tout ce qui se voit de la fesse lorsque le sujet est assis. »

La solution de Sulfo-Tréparsénan se fait de façon quasi

instantanée lorsque l'on a soin de projeter la poudre à la surface du solvant.

Pour cela, en même temps que les seringues et les aiguilles, on fait bouillir de petites capsules (en verre à liqueur) après avoir grossièrement égoutté on verse l'eau distillée ou mieux bi-distillée que l'on trouve en ampoules dans le commerce, et on projette la poudre jaune. Les grains s'animent de mouvements rapides à la surface de l'eau et se dissolvent presque instantanément.

Les injections sont faites tous les jours ou tous les deux jours pour les doses allant jusqu'à 30 centigrammes ; à partir de cette dose, elles sont faites tous les quatre ou cinq jours ou toutes les semaines suivant les cas.

Les doses sont :

Soit progressives suivant la méthode de Leredde, montant de 6 à 60 centigrammes, plus ou moins rapidement suivant les réactions individuelles ; la montée se fait de 6 en 6 ou de 12 en 12 centigrammes.

Soit faibles (ou moyennes) rapprochées : technique de Sicard.

Les injections sous-cutanées :

Ne sont pas douloureuses du tout, jusqu'à 30 centigrammes ;

Ne sont pas ou sont très peu senties au-dessus de cette dose, si l'on suit les règles suivantes :

a) L'aiguille doit être introduite sous la peau et non dans le tissu sous-cutané profond ; l'injection étant un peu douloureuse lorsqu'elle atteint par erreur l'hypo-

derme graisseux (Gougerot). Aussi convient-il de s'assurer de la parfaite mobilité de l'aiguille enfoncée sous le derme et au-dessus du plan cellulaire profond ;

b) L'injection doit être faite lentement, à raison de une à deux minutes suivant les doses ;

c) Pour le lieu d'élection, Gastou, ainsi que Lacapère, marquent leur préférence pour la région costo-lombaire entre le rebord costal inférieur et la crête iliaque ; en second lieu, viennent la peau de l'abdomen et du dos.

d) Les solutions injectées doivent être ainsi diluées : 2 centimètres cubes d'eau distillée ou bi-distillée pour les doses allant de 2 à 30 centigrammes ; 4 à 6 centimètres cubes pour les doses allant de 36 à 60 centigrammes.

Même à ce titre relativement élevé, le Sulfo-Tréparsénan n'est pas douloureux ; il ne provoque aucune réaction inflammatoire, à plus forte raison nécrotique ; il est facilement résorbé.

De même qu'avec les autres arsénobenzènes, il faut considérer pour le Sulfo-Tréparsénan :

1° Une dose maxima, au-dessus de laquelle, on risquerait de provoquer des phénomènes d'intolérance, l'élimination n'étant pas suffisamment rapide. Cette dose est fixée par la majorité des auteurs à un centigramme et demi par kilo de poids vif ;

2° Une dose minima, au-dessous de laquelle l'arsénobenzène risquerait de n'avoir aucun effet utile ; elle est, en général du dixième ou du sixième de la dose maxima ;

3° Une dose sériale enfin, constituée par la somme des doses de chaque injection d'une série, dont le nombre est fixé par le but à atteindre : disparition des phénomènes cliniques, des phénomènes sérologiques. Elle est fixée, le plus communément, pour chaque série d'injections, entre 4 et 6 grammes.

L'atteinte de cette dose sériale est, à l'heure actuelle, regardée par tous les syphiligraphes comme très importante.

La méthode des doses faibles ou moyennes rapprochées (méthode de Sicard), semble prévaloir dans la pratique médicale actuelle. Le sulfotrèparséna paraît s'y adapter d'une façon particulièrement remarquable ; aussi l'avons-nous employé le plus communément.

Cependant, toutes les fois qu'il s'agissait de gagner de vitesse l'infection, nous avons employé la méthode des doses progressivement croissantes, dite méthode de Leredde, ou même les méthodes des doses fortes d'emblée, suivant les techniques de Milian, Erlich, Politzer.

La méthode sous-cutanée ou intramusculaire par le Sulfo-Trèparséna est applicable à tous les âges et pour toutes les périodes et accidents de la syphilis.

Cette médication reste soumise aux lois générales de la médication arsenicale organique basée sur le rapport entre le poids du sujet et la dose du produit à administrer par kilogramme de poids vif. Nous donnons, d'après les maîtres de la syphiligraphie, la posologie et la marche générale du traitement chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte.

POSOLOGIE

1° Chez le nourrisson : de la naissance à 18 mois.

La posologie et le mode d'administration du Sulfo-Tréparséna chez le nourrisson ont été étudiés soigneusement dans le service et sous la direction du D^r M. Pinard, qui a tracé les règles suivantes. La dose initiale est de 5 milligrammes ; 2^e dose : 7 milligrammes et demi ; 3^e dose : 1 centigramme ; 4^e dose : 1 centigramme et demi. Les injections se continuent, séparées par des intervalles de trois ou cinq jours, en augmentant d'un demi-centigramme ou d'un centigramme à chaque fois jusqu'à atteinte d'une dose représentant un centigramme et demi par kilo du poids total du nourrisson ; à ce moment, les injections sont hebdomadaires.

2° Chez les enfants : de l'âge de 18 mois à la puberté.

La dose initiale est réglée sur l'âge et le poids du petit malade : 2, 3, 6 centigrammes. Il est fait une injection tous les cinq jours, la progression est de 3 en 3 centigrammes.

La dose maxima est, là encore, d'un centigramme et demi par kilo. D'ailleurs, l'enfant, dont les émonctoires sont intacts, supporte merveilleusement la médication arsenicale. Aussi, bien des syphiligraphes n'hésitent pas à dépasser, quand besoin en est, cette dose maxima et à donner 2 centigrammes par kilo.

Chez le nouveau-né comme chez l'enfant, la question d'âge, de poids et de tolérance individuelle a une importance considérable.

Entre chaque série, un repos de quinze jours à un mois est accordé au patient suivant la nature des accidents et la résistance du sujet (Gastou).

3° *Chez l'adulte : sujets pubères, de poids proportionnel à la taille.*

Chez l'adulte, la marche du traitement varie suivant :
La période de la syphilis ; les accidents à traiter.

Ainsi distinguerons-nous :

Un traitement d'attaque contre les accidents en évolution ;

Un traitement d'entretien, pour confirmer les résultats cliniques obtenus et faire virer au négatif la séro-réaction de la façon la plus définitive possible ;

Enfin un traitement spécial contre divers accidents spécifiques.

A) Traitement d'attaque

La première série doit atteindre une dose de 4 à 5 grammes en l'espace de six à sept semaines. Pour agir vite et énergiquement, il y a intérêt à suivre la technique suivante :

Injections quotidiennes de 6, 12, 18, 24 centigrammes dissous dans 2 centimètres cubes d'eau distillée.

A partir de 30 centigrammes, la dilution des doses se fait dans 4 centimètres cubes d'eau distillée et les injections se font tous les trois jours jusqu'à la dose de 42 centigrammes inclusivement ;

Enfin de 48 à 60 centigrammes, le titre de dilution reste le même, mais les injections sont espacées de six

à huit jours pour empêcher l'accumulation du produit et éviter l'action irritative locale.

La dose maxima injectée a été dans nos observations de 60 centigrammes. Suivant Lacapère, cette dose peut être dépassée, mais alors il est nécessaire de répartir la solution en deux endroits différents du tissu sous-cutané ; ce n'est, au reste, que dans des cas exceptionnels qu'il y aura besoin de recourir à des doses dépassant 60 centigrammes. Il suffira, dans l'immense majorité des cas, de répéter cette dose de 60 centigrammes jusqu'à atteinte de la dose sériale de 3,5 à 5 grammes.

Si les fortes doses sont mal supportées — ce qui est exceptionnel — il est loisible de répéter autant de fois qu'il sera nécessaire les doses moyennes de 30 à 45 centigrammes, de façon à atteindre la dose sériale fixée.

Le traitement d'attaque comporte plusieurs séries de 4 à 5 grammes réparties sur les deux ou trois années de traitement et séparées par des intervalles de trois semaines à un mois.

La conduite du traitement se règle sur les séro réactions, qui doivent, en principe, se faire après chaque série, à tout le moins deux ou trois fois par année.

B) *Traitement d'entretien*

Ce traitement est celui employé dans les vieilles syphilis ; ces injections sont moins fréquentes que dans le traitement d'attaque, mais elles comportent la même dose sériale.

La fréquence des injections varie suivant que l'on se

trouve en présence d'accidents cutanés, muqueux ou osseux, ou suivant qu'il n'y a pas d'accidents.

1° On se trouve en présence d'accidents :

La première série se fait comme celle d'un traitement d'attaque ; elle comporte une dose totale de 4 à 5 grammes. Puis dans l'année il est fait deux ou trois séries à raison d'une injection par semaine.

2° Il n'y a pas d'accidents :

Les injections se font toutes les semaines en progressant de 6 à 60 centigrammes ; 10 injections représentent une série totalisant 3 gr. 30. Après un repos de trois semaines, nouvelle série ; nouveau repos. Il est ainsi fait dans l'année trois séries semblables, dont le total représente 10 grammes de Sulfo-Tréparséna.

C) *Traitement de certains accidents :*

a) *Traitement des accidents cérébro-spinaux.* — On fait tous les cinq jours sans arrêt pendant quatre à cinq mois une dose faible de 12 à 2 centigrammes, suivant la tolérance du sujet (Gastou).

Il y a avantage pour éviter les névrites arsenicales et l'intoxication d'associer les sels bismuthiques intercalés entre les injections arsénobenzoliques.

b) *Traitement des accidents cardio-vasculaires.* — Mêmes doses que ci-dessus, mais les séries seront moins longues : 10 à 15 injections de 12 à 30 centigrammes entrecoupées de traitements associés : bismuth, mercure, iodures.

Les séries * sont séparées par un repos de trois semaines à un mois.

Tout traitement doit être évidemment contrôlé par la recherche de la réaction de Wassermann, complétée toutes les fois qu'il sera possible par le Hecht et le Jacobsthal, ainsi que par la méthode de Vernes.

Selon les indications cliniques, les séro-réactions seront faites dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. (Gastou).

INCIDENTS DU TRAITEMENT

En suivant les règles indiquées plus haut, les injections sous-cutanées ou intramusculaires de Sulfo-Tréparséna sont, dans l'immense majorité des cas, parfaitement supportées, ainsi que l'ont fait remarquer également Gastou, M. Pinard, Lacapère, Hoch, Delater. Les seuls incidents que nous avons rencontrés sont, comme l'ont signalé les auteurs précités en insistant sur leur rareté :

La douleur locale ; les phénomènes d'intolérance locale et générale ; l'arséno-résistance.

Douleur. — Jusqu'à la dose de 30 centigrammes, l'injection de la solution de Sulfo-Tréparséna est rigoureusement indolore. Nous pouvons affirmer que l'injection de Sulfo-Tréparséna n'est pas plus douloureuse que n'importe quelle injection hypodermique.

A partir de 30 centigrammes, le patient peut, et encore pas à toutes les injections, éprouver une sensation de tension, de brûlure, très supportables du reste

au point injecté ; ces phénomènes douloureux disparaissent en quelques minutes.

Chez certains sujets particulièrement nerveux, la douleur locale peut conduire à substituer à la voie sous-cutanée la voie intramusculaire ou à exiger l'adjonction d'un anesthésique local, la syncaïne, par exemple, à la dose d'un quart de centigramme. Ces cas sont des plus rares.

Tolérance locale. — Le Dr Gastou a pu constater un léger érythème passager au point injecté ; dans un cas ou deux, une tuméfaction locale, rapidement résorbée la plupart du temps, parfois persistant sous une forme nodulaire, d'ailleurs non douloureuse. Nous n'avons pas été, pour notre part, à même de constater ces phénomènes. Nous avons insisté, dans la technique, sur la nécessité de faire rigoureusement les injections dans le tissu cellulaire sous-cutané ; il se peut que ces intolérances proviennent d'un faux trajet de l'aiguille.

Dans un seul cas sur 1.200 injections s'est produite une escharre due très certainement à une faute de technique ayant consisté dans la répétition des injections dans une région trop limitée.

Tolérance générale. — Le Sulfo-Tréparséna employé en injections sous-cutanées ne nous a jamais donné de phénomène d'intolérance générale. Nous devons même dire qu'il a été, à ce point de vue, beaucoup mieux toléré que d'autres arsénobenzogènes.

De plus, certains malades intolérants à toute médication arsenicale par la voie intraveineuse ont par fai-

tement supporté le Sulfo-Tréparséna administré sous la peau aux doses croissantes de 6, 12, 18, 24 et 30 centigrammes.

Arséno-résistance. — Elle ne présente rien de spécial avec le Sulfo-Tréparséna : une fois constatée, elle demande l'association ou le remplacement du médicament par le mercure, le bismuth, les iodures.

CONTRE-INDICATIONS

Nous n'y insisterons pas car ce sont celles de l'arsenic en général : insuffisances hépato-rénales, phénomènes congestifs viscéraux, infections aiguës non syphilitiques, accidents méningo-encéphalitiques ou médullaires aigus.

La tuberculose et le cancer associés à la syphilis ne sont pas une contre-indication absolue. Dans ces cas, les doses moyennes seront utilisées. La dose moyenne de 30 centigrammes de Sulfo-Tréparséna est généralement bien tolérée ; elle pourra être répétée longtemps afin d'obtenir une dose sériale convenable (Gastou).

OBSERVATIONS

I. — OBSERVATIONS DE CHANCRES AVEC NÉGATIVATION SÉROLOGIQUE

OBSERVATION I

(Gastou et Pontoizeau, Hôpital militaire Villemin)

P..., chancre induré du scrotum datant de quinze jours.

Au début : B.-W. négatif — — —. Sous l'influence des premières injections sous-cutanées de Sulfo-Tréparséna le B.-W. devient positif++++ ; le Vernes monte à 163.

En fin de série, dont le total monte à 3 gr. 30 de Sulfo-Tréparséna, le B.-W. devient négatif — — — ; le Vernes n'a pu être refait.

La plus minutieuse observation ne montre aucun accident secondaire.

OBSERVATION II

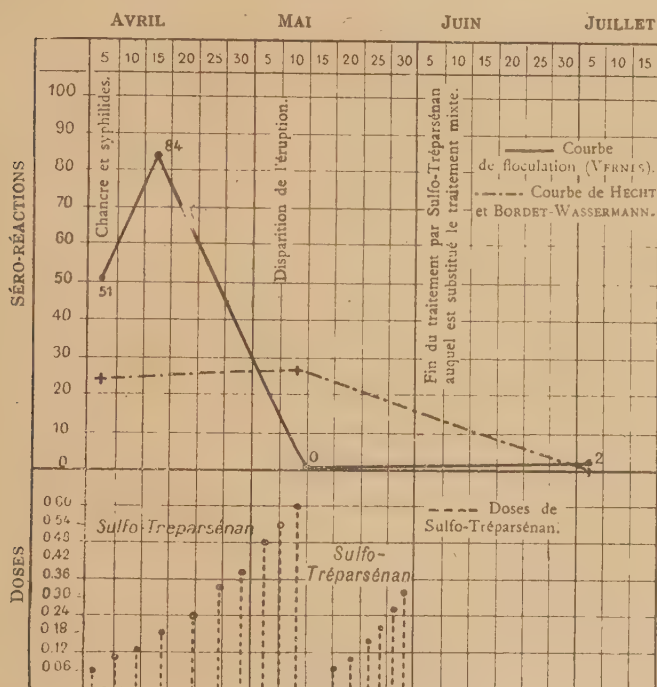
(Gastou et Pontoizeau, Hôpital militaire Villemin)

D..., chancre du pouce ; roséole papuleuse confluyente.

La marche du traitement et les courbes de réaction du B.-W. et de flocculation de Vernes sont nettement indiquées dans le graphique I ci-dessous :

Comme le montre le graphique I, le traitement a été intensif : injections faites tous les trois jours à doses progressivement croissantes de 6 à 60 centigrammes.

La guérison des accidents et la négativation sérologique ont été obtenues avec une dose totale de 3 gr. 50 de Sulfo-Tréparséna injectée en trente-cinq jours.



GRAPHIQUE I

Ces résultats rapides dans une syphilis sévère sont dus à la fréquence des injections cutanées.

OBSERVATION III

(Gastou et Pontoizeau, Hôpital militaire Villemin)

B..., chancre mixte datant de sept jours ; bubon.

Le 16 novembre 1923, au début du traitement le B.-W. est négatif.

L'examen de laboratoire met en évidence des tréponèmes longs et moyens.

Le traitement par le Sulfo-Tréparséna en injections cutanées est commencé le 16 novembre en progressant de 6 centigrammes par piqure. On juge nécessaire d'arrêter le traitement arsenical par suite de la suppuration du bubon ; la dose de 42 centigrammes avait été atteinte sans incidents. Il est fait alors du bouillon-vaccin polyvalent.

Le 4 janvier 1924, toute suppuration étant tarie, les injections de Sulfo-Tréparséna sont reprises : une série de 3 gr. 30 est faite en un mois.

A la fin du traitement le B.-W. est toujours négatif.

Il ne se produit pas d'accidents secondaires, malgré l'interruption du traitement.

OBSERVATION IV

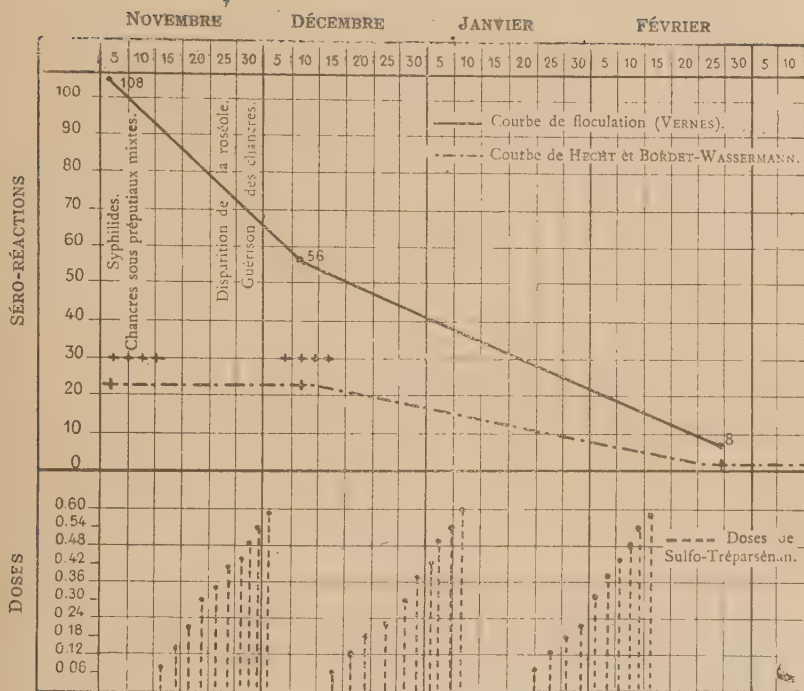
(Dr Gastou, Hôpital Saint-Louis)

D..., chancres sous-préputiaux mixtes ; bubon. Syphilides papulo-érosives.

La marche du traitement et les variations du B.-W. et du Vernes sont indiquées dans le graphique II.

L'éruption a commencé à s'atténuer après la quatrième injection ; elle n'a disparu qu'après la sixième ; la dose totale de la série était alors de 3 gr. 30 de Sulfo-Tréparséna. Il a fallu quatre mois de traitement et une dose globale de 13 grammes de Sulfo-Tréparséna pour négativer le B.-W.

Dans ce cas, il s'agissait d'une syphilis intense, ignorée au début et traitée tardivement. C'est ce qui explique la lenteur de la négativation.



GRAPHIQUE II

OBSERVATION V (Personnelle)

(Service du D^r Louste)

H. D., camionneur, 24 ans. Se présente à la consultation de Saint-Louis le 17 janvier 1925 avec une ulcération de la verge datant de trois jours, à bords nets, à base légèrement indurée. Des ganglions inguinaux, bilatéraux, sont apparus depuis quatre à cinq jours.

L'examen ultramicroscopique décèle la présence de *Treponema pallidum* dans la sérosité de l'érosion.

Le 17 janvier, le B.-W. est négatif. Le traitement par le Sulfo-Tréparséna en injections cutanées est institué de la façon suivante :

20 janvier.....	6 centigrammes	
21 —	12	—
22 —	18	—
23 —	24	—
25 —	30	—
28 —	36	—
31 —	42	—
6 février.....	48	—
12 —	54	—
18 —	60	—
25 —	60	—

Dose totale 3 gr. 90 en trente-cinq jours.

Le 27 février, le B.-W. est négatif ; de même le 2 avril.

Une seconde série est commencée à cette époque. Le B.-W. continue à rester négatif.

Ce cas, particulièrement démonstratif, montre qu'une dose de 3 gr. 90 (4 gr.) semble avoir été suffisante pour maintenir la négativité sérologique et empêcher l'apparition des accidents secondaires.

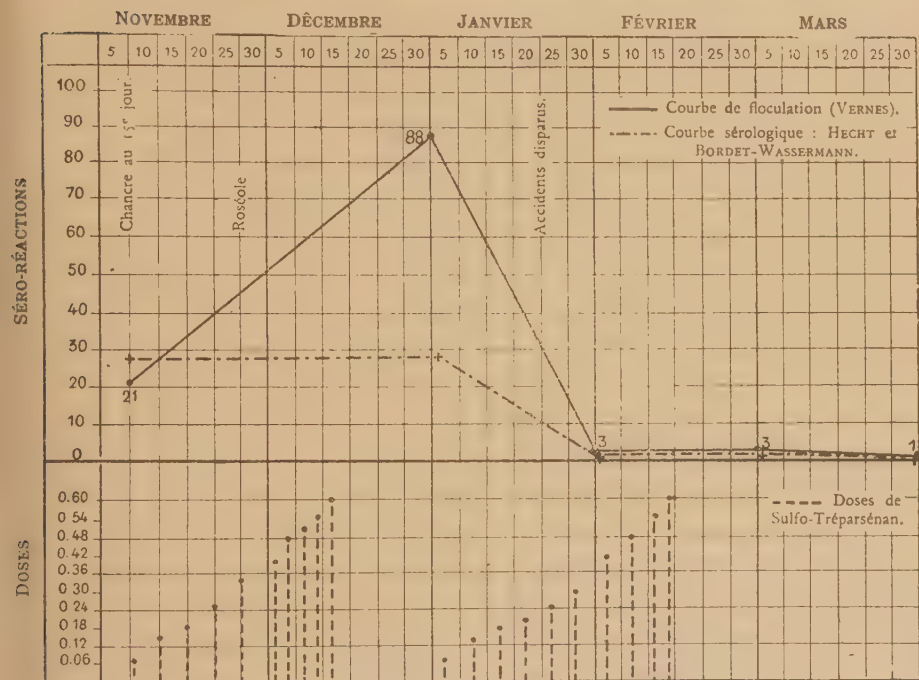
OBSERVATION VI

(D^r Gastou, Hôpital Saint-Louis)

V..., 26 ans, chancre et roséole.

Le graphique III ci-dessous montre la marche du traitement et l'effet obtenu sur le B.-W. et le Vernes. Chancre et roséole ont disparu après une dose de 4 grammes de Sulfo-Tréparséna répartis sur trois mois de traitement. Il a fallu

cette même dose pour une seconde série avant d'obtenir la négativation sérologique. La lenteur de l'action thérapeutique a été due à ce que l'état social du malade ne se prêtait pas à la possibilité de plus de deux injections par semaine. Il



GRAPHIQUE III

est même assez remarquable de voir que la négativation ait pu être obtenue dans des conditions ordinairement défavorables.

OBSERVATION VII (personnelle)

(Service du D^r Louste)

W. G., 20 ans, livreur ; vient consulter pour une ulcération du frein de la verge. De chaque côté du frein, ulcérations assez

profondes qui aboutissent à sa perforation. L'ultramicroscope ne peut arriver à déceler des tréponèmes ; et, ne montre pas non plus de bacilles de Ducrey.

Le 31 janvier 1924, B.-W. négatif ; le 10 février, nouvelle prise de sang qui donne un B.-W. partiellement positif : — — ++. On constate une adénite inguinale bilatérale ; les ulcérations tendent à s'élargir et gagnent le pourtour du méat.

Le traitement est commencé le 13 février et se poursuit de la façon suivante :

13 février . . .	6 cgr. de Sulfo-Tréparsénan	
14 —	12	—
15 — . . .	18	—
16 —	24	—
18 —	30	—
21 —	36	—
25 —	42	—
1 ^{er} mars	48	—
6 —	54	—
11 —	60	—
16 —	60	—

Dose totale 3 gr. 90.

Le traitement a été remarquablement supporté.

A partir de la sixième piqûre, le chancre disparaît presque complètement.

Le 28 mars, B.-W. négatif ; le 30 avril, B.-W. négatif.

Il ne s'est produit aucun accident secondaire.

Le Wassermann partiellement positif au début du traitement a été négativé et s'est maintenu tel.

OBSERVATION VIII

(Gastou et Pontoizeau, Hôpital militaire Villemin)

Robert G..., 23 ans, présente le 14 novembre 1923 un chancre induré du sillon balano-préputial, dont l'apparition remonte au 7 novembre (les derniers rapports sexuels étant du 6 octobre). On constate en outre : une polyadénite inguinale bilatérale ; un bubon à droite.

L'examen du laboratoire pratiqué le 18 novembre met en évidence des tréponèmes longs, moyens et courts. Pas de bacille de Ducrey. B.-W. négatif.

Le traitement est commencé le 14 novembre :

14 novembre.....	6 centigrammes
15 —	12 —
17 —	18 —
19 —	24 —
21 —	30 —
24 —	36 —
27 —	42 —

Le traitement est alors suspendu du fait de la suppuration du bubon; on fait du bouillon-vaccin.

Le 3 décembre 1923, B.-W. négatif; le 4 janvier 1924, B.-W. négatif. Une autre série de Sulfo-Tréparséna sous-cutané est recommencée à cette date :

4 janvier.....	6 centigrammes
5 —	12 —
7 —	18 —
9 —	24 —
11 —	30 —

14	—		36 centigrammes	
18	—		42	—
21	—		48	—
23	—		54	—
28	—		60	—
1 ^{er} février			60	—

Dose totale 3 gr. 90 de sulfotréparséнан.

Le Wassermann reste négatif ; pas d'accidents secondaires.

OBSERVATION IX

(Gastou et Pontoizeau, Hôpital militaire Villemin)

Roland A., présente le 19 novembre 1923 des ulcérations ecthymato-croûteuses du prépuce, du fourreau, à caractères suspects, dont le début remonte à novembre; il y a une polyadénopathie marquée surtout à droite. Un Wassermann, fait le 19 novembre 1923, se montre positif total ++++; l'examen de laboratoire ne montre ni tréponèmes, ni bacilles de Ducrey.

Une première série de Sulfo-Tréparséнан sous-cutané est commencée le 22 novembre.

22 novembre 1923		6 centigrammes	
23	—		12 —
25	—		18 —
27	—		24 —
29	—		30 —
3 décembre		36	—
7	—		42 —
9	—		48 —
14	—		54 —
17	—		60 —

Le 3 décembre 1923, le Wassermann est positif total; le 28 de même. Une seconde série de Sulfo-Tréparsénan est commencée le 14 janvier 1924 :

14 janvier.....	6 centigrammes	
15 —	12	—
16 —	18	—
18 —	24	—
25 —	30	—
28 —	36	—
30 —	42	—
2 février... ..	48	—
11 —	54	—
15 —	60	—

Soit un total de 3 gr. 30 de Sulfo-Tréparsénan.

Le 1^{er} mars 1924, le Wassermann est reconnu négatif. Le 19 septembre de la même année, il est encore négatif.

II. — OBSERVATIONS DE CHANCRES SANS NÉGATIVATION SÉROLOGIQUE

OBSERVATION X (personnelle)

(Service du Dr Louste)

P..., chancre induré datant de trois semaines avec Wassermann positif total + + + +.

Il est donné en deux mois une dose totale de 6 grammes de Sulfo-Tréparsénan par voie cutanée.

Les accidents secondaires n'apparaissent pas, mais comme le Wassermann n'a pu être négativé par cette série, il est alors fait du 914 intraveineux.

P. Chambet

OBSERVATION XI

(Gastou et Pontoizeau, Hôpital militaire Villemin)

D..., chancre de la verge datant de huit jours avec Wassermann positif total le 9 novembre 1923.

Le traitement par les injections cutanées de Sulfo-Tréparsé-nan est ainsi réparti:

9 novembre 1923.....	6 centigrammes	
10 —	12	—
11 —	18	—
12 —	24	—
14 —	30	←
17 —	36	—
21 —	42	—
26 —	48	—
1 ^{er} décembre	54	—
6 —	60	—

Le 17 décembre, le Wassermann est encore positif total, mais les accidents secondaires n'ont pas apparu.

III. — OBSERVATIONS DE SYPHILIS SECONDAIRE CONTEMPORAINE DU CHANCRE NÉGATIVATION SÉROLOGIQUE

OBSERVATION XII

(D^r Gastou, Hôpital Saint-Louis)

P..., syphilis secondaire. Chancre en voie d'évolution.
B.-W. négatif.

Après 90 centigrammes de sulfotrèparsénan en plusieurs injections, le B.-W. devient positif total + + + +.

La négativation est obtenue après 5 gr. 46 de Sulfo-Trèparsénan.

OBSERVATION XIII

(Gastou et Pontoizeau, Hôpital militaire Villemin)

Eugène L..., présente le 10 novembre 1923 : un chancre caractéristique du sillon balano-préputial datant d'un mois et demi ; une polyadénopathie inguinale bilatérale ; une roséole maculeuse généralisée.

Le 16 novembre 1923, le Wassermann est reconnu positif total + + + +.

A l'examen ultramicroscopique on voit des tréponèmes longs et moyens.

Une première série de Sulfo-Trèparsénan est commencée le 16 novembre, ainsi composée :

16 novembre.....	6 centigrammes
17 —	12 —
19 —	18 —
21 —	24 —
23 —	30 —
26 —	36 —
29 —	42 —
3 décembre.....	48 —
7 —	54 —
11 —	60 —

Le 3 décembre 1923, le Wassermann est toujours positif total + + + +.

Le 18 décembre, il n'a pas changé.

Une deuxième série de Sulfo-Tréparsénan est commencée le 21 décembre 1923 :

21 décembre.....	6 centigrammes	
24 —	12	—
26 —	18	—
28 —	24	—
31 —	30	—
4 janv. 1924.....	36	—
7 —	42	—
11 —	48	—
14 —	54	—
18 —	60	—

Le 8 février, le Wassermann est entièrement négatif.

Dans ce cas de syphilis secondaire, soignée d'ailleurs tardivement, il a fallu deux séries de Sulfo-Tréparsénan et deux mois de traitement pour amener la négativation sérologique.

Si l'on examine le mode d'administration des doses, il est à remarquer que ces doses très rapprochées les unes des autres sont remarquablement supportées. A cette répétition des doses est due sans nul doute la négativation d'une syphilis prise déjà tardivement.

IV. — OBSERVATIONS DE SYPHILIS SECONDAIRES CONTEMPORAINES DU CHANCRE SANS NÉGATIVATION SÉROLOGIQUE

OBSERVATION XIV

(Dr Gastou, Hôpital Saint-Louis)

C..., chancre datant de deux mois et demi. Plaques muqueuses, Alopecie ; céphalée.

Le Wassermann est positif total +++++. Le Vernes est à 123.

En deux mois et demi, on donne une dose totale de 5 gr. 45 de Sulfo-Tréparséna par voie sous-cutanée. Il y a dissociation entre les deux réactions : tandis que le Wassermann reste positif total, le Vernes tombe à 2.

Les accidents ont tous disparu.

OBSERVATION XV (personnelle)

(Service du Dr Louste)

J. E .., infirmier, 43 ans. Il vient le 3 mars 1925 à l'Hôpital Saint-Louis atteint d'une affection prurigineuse pour laquelle il est soigné depuis le 1^{er} février à l'Hôpital Beaujon par des pommades diverses.

A son entrée à l'hôpital il présente : un chancre croûteux apparu vers le 25 janvier dans la région cervicale droite un peu au-dessous et en avant de l'angle de la mâchoire, avec une adénopathie typique de la chaîne jugulaire.

L'examen montre également : autour de la bouche des syphilides à tendance hypertrophique ; un peu modifiées dans leur aspect par le traitement local ; sur toute la face se trouvent disséminés des éléments de pyodermite ; enfin sur le tronc et les membres supérieurs sont visibles des éléments arrondis de syphilides papulo-squameuses.

Sur tout le corps s'étale une roséole-confluente intense, qui a été prise à l'Hôpital Beaujon pour une éruption toxique.

Reste à noter la chute des cheveux ; une hypertrophie de la rate, palpable sur une étendue de 10 centimètres environ ; des signes généraux : insomnie rebelle depuis trois semaines ; asthénie profonde ; céphalée ; fièvre à 38 degrés.

Il n'y a ni albumine, ni sucre dans les urines.

Le 3 mars 1925, le Wassermann est trouvé positif total++++.

Le malade présentait donc tous les signes d'une syphilis très maligne à la période secondaire.

Le traitement par les injections sous-cutanées de Sulfo-Tréparsénan est commencé le 3 mars 1925.

3 mars.....	6 centigrammes	
4 —	12	—
5 —	18	—
6 —	24	—
8 —	30	—
12 —	36	—
16 —	42	—
20 —	48	—
27 —	54	—
3 avril.....	60	—
10 —	60	—
17 —	60	—

Soit une dose totale de 4 gr. 50 de Sulfo-Tréparsénan.

Malgré la malignité de la syphilis, le traitement a été très bien supporté sans aucun incident.

Le 23 avril, le Wassermann est encore positif total.

Les signes physiques et généraux que présentait le malade ont été rapidement améliorés par le traitement.

A la troisième injection, la fièvre disparaissait pour ne plus revenir. Le malade, qui ne dormait plus depuis trois semaines retrouvait un sommeil normal. Concurrément l'état général s'améliorait, en particulier, l'asthénie était en voie d'amélioration.

A la sixième injection, soit après 1 gr. 20 de Sulfo-Tréparsénan, la rate est très diminuée et n'est plus palpable que sur

6 centimètres. L'adénopathie cervicale était en voie de régression et les éléments de pyodermite de la face ont totalement disparu.

A la huitième injection, la chute des cheveux semble enrayée. L'asthénie a disparu.

Le chancre croûteux de la face de même que les syphilides papulo-squameuses sont en voie de disparition.

A la dernière injection la rate n'est plus perceptible. Persistent encore quelques traces de syphilides cutanées sur le corps, mais les syphilides de la face ont totalement disparu; la cicatrice du chancre est à peine visible.

Une deuxième série de Sulfo-Tréparséna n'amène pas encore de négativation. On fait alors une série de bismuth dont le résultat ne peut être connu actuellement.

V. — OBSERVATIONS DE SYPHILIS SECONDAIRES AVEC NÉGATIVATION SÉROLOGIQUE

OBSERVATION XVI

(Gastou et Pontoizeau, Hôpital militaire Villemin)

P..., syphilides psoriasiformes datant de deux mois. Plaques muqueuses. Leucomélanodermie; céphalée; polyadénopathie généralisée.

Une première série de Sulfo-Tréparséna est faite en un mois, du 9 novembre au 9 décembre; une deuxième série du 4 janvier au 8 février. Il est fait comme à l'ordinaire toutes les doses de 6 à 60 inclus en injections cutanées très rapprochées.

Les accidents disparaissent dès la première série les uns au commencement, les autres à la fin; tout est rentré cliniquement dans l'ordre au 9 décembre.

La réaction de Bordet-Wassermann donne les résultats suivants:

9 novembre.....	Positif	+++ +
3 décembre.....	—	++++
11 janvier.....	—	++++
14 mars.....	négatif	----

Quatre mois de traitement et 9 gr. 50 d'arsénobenzène ont été nécessaires pour négativer le Wassermann.

OBSERVATION XVII

(Gastou et Pontoizeau, Hôpital militaire Villemin)

P. G..., plaques muqueuses génitales. Balanite érosive. Polyadénopathie inguinale bilatérale.

A l'examen de laboratoire, du 17 novembre 1923, on trouve des tréponèmes longs, moyens et courts.

Le 18 novembre, le B.-W. est négatif, On commence une première série de Sulfo-Tréparséna en injections cutanées:

19 novembre	6 centigrammes	
20 —	12 —	
22 —	18 —	
24 —	24 —	
26 —	30 —	
29 —	36 —	
3 décembre.....	42 —	
7 —	48 —	
11 —	54 —	
14 —	60 —	

Concurremment aux premières piqûres, le Wassermann devient positif total + + + +, le 25 novembre.

Le 26 janvier 1924, le B.-W. est complètement négatif — — —. Tous les accidents ont disparu. Le 25 février, le Wassermann est resté négatif.

VI. — OBSERVATIONS DE SYPHILIS SECONDAIRES SANS NÉGATIVATION SÉROLOGIQUE

OBSERVATION XVIII

(Dr Gastou, Hôpital Saint-Louis)

S..., syphilides papuleuses anales. Plaques muqueuses végétantes.

Le début de la syphilis est passé inaperçu. Le Wassermann est complètement positif ++++. Le Vernes est à 95.

Après quatre mois d'injections cutanées de Sulfo-Tréparséna totalisant 9 gr. 90, les accidents ont disparu, mais la séro-réaction est restée positive.

OBSERVATION XIX

(Gastou et Pontoizeau, Hôpital militaire Villemin)

Louis C..., 29 ans. Il aurait eu en septembre 1923 un « bouton » sur le gland; à ce moment il n'a pas été examiné, ni traité d'aucune façon.

Il vient consulter le 23 novembre 1923 à l'Hôpital Villemin et présente à cette date: des syphilides pigmentaires du cou; des syphilides squameuses et érythémateuses des mains (face palmaire); une adénopathie cervicale et inguinale; des plaques

muqueuses sur les amygdales s'étendant jusque sur la luette;
de la céphalée et de l'alopecie.

Les réflexes sont normaux; il n'existe pas de fièvre.

Tous les accidents précités remontent à environ trente jours.

Le 21 novembre 1923, sont pratiquées les réactions suivantes :

Wassermann, Hecht, Jacobsthal : elles sont toutes les trois positives + + + +.

L'examen de laboratoire du 24 novembre montre des spirilles et des tréponèmes longs.

Une première série de Sulfo-Tréparséna est commencée le 24 novembre :

24 novembre.	6 centigrammes
25 —	12 —
27 —	18 —
29 —	24 —
1 ^{er} décembre.	30 —
3 —	36 —
7 —	42 —
14 —	48 —
17 —	54 —
21 —	60 —

Le 3 décembre, ainsi que le 4 janvier 1924, le Wassermann reste positif total + + + + —

Une deuxième série est commencée le 4 janvier 1924 :

4 janvier.	6 centigrammes
7 —	12 —
17 —	18 —
4 —	24 —
23 —	30 —
26 —	36 —
1 ^{er} février.	42 —

21	—		48 centigrammes
8	—		54 —
11	—		60 —

Le 28 mars 1924, le Wassermann est encore positif total + + + +. On fait alors deux séries de 914 intraveineux. Malgré cela, le Wassermann reste encore positif au 24 décembre 1924.

La voie intraveineuse n'a donc pas donné de meilleurs résultats dans ce cas de syphilis secondaire, prise tardivement, pour amener la négativation sérologique.

VII. — SYPHILIS ANCIENNE

OBSERVATION XX

1° R... Pierre. Chancre en 1907; n'aurait pas présenté d'accidents secondaires. Pendant trois ans a été traité d'une façon régulière au biiodure. En 1910, il a pris pendant quelque temps de l'iodure de potassium. De 1912 à 1919, ne fait aucun traitement. Aucun accident. En 1917 douleur lombaire qui aurait disparu par ingestion d'iodure de potassium.

De 1919 à 1922, R. P. a subi quatre séries de 914.

Le Wassermann, fait à plusieurs reprises, a toujours été négatif.

Actuellement, le malade souffre de douleurs lombaires et de névralgies sciatiques intermittentes, à prédominance nocturne. Il est atteint aussi de céphalées et d'insomnies. L'appareil cardio-vasculaire semble normal; mais les réflexes tendineux sont abolis et les réflexes oculaires sont paresseux à la lumière.

Le 14 novembre 1923. Wassermann et Hecht sont complètement négatifs.

Le 12 novembre 1923, une ponction lombaire donne les résultats suivants :

Liquide clair ; très léger culot après centrifugation ; lymphocythose marquée = 30 à 70 lymphocytes par champ ; polynucléaires = 11 à 15 ; 15 centigrammes d'albumine par litre ; Wassermann positif + + + +.

Le traitement par les injections sous-cutanées de Sulfo-Tréparsénan est commencé le 15 novembre 1923 : 6 centigrammes, le 15 ; 12, le 17 ; 18, le 19 ; 24, le 24 ; 30, le 28 ; 36, le 26 ; 42, le 29 ; 48, le 3 décembre ; 54, le 8 ; 60, le 13, soit une dose totale de 3 gr. 30 de Sulfo-Tréparsénan.

Une ponction lombaire est faite à nouveau le 13 décembre 1923.

Le Wassermann est devenu complètement négatif dans le liquide céphalo-rachidien.

En résumé, dans toutes nos observations, le Sulfo-Tréparsénan s'est montré nettement actif ; il a été, en général bien toléré ; nous n'avons eu à signaler que quelques accidents légers d'intolérance dus, du reste, à l'arsenic et non à la composition spéciale du sel.

Le traitement cutané institué dès le début, a maintenu la négativité sérologique, a empêché l'évolution de la syphilis et a prévenu la production d'accidents nouveaux.

La dose nécessaire pour faire disparaître les accidents cliniques semble être, pour la plupart des cas, aux environs de 3 ou 4 grammes injectés à la suite sans intervalle. Cette dose sera d'autant plus efficace qu'elle sera injectée plus près du début du chancre et sous forme de doses progressivement croissantes données dans le minimum de temps.

La dose curative est plus difficile à fixer : elle dépend

de facteurs très nombreux dont l'ancienneté de la syphilis est un des plus importants. Si nous nous basons sur l'observation de la séro-réaction suivie durant un temps suffisant, nous voyons que :

Chez la plupart des malades atteints d'accidents primaires et traités dès le début, la dose entraînant la négativation, se trouve aux environs de 10-12 grammes répartis sur 3 ou 4 séries de 3 gr. 30 chacune;

Chez les malades en pleine évolution secondaire, il a été nécessaire de faire au moins 4 séries pour aboutir à la négativation sérologique.

Nous pouvons essayer de dégager d'autres conclusions de nos observations, en ce qui concerne la séro-réaction.

Chez plusieurs malades, ont été pratiqués concurremment le Bordet-Wassermann, le Hecht-Bauer et la méthode de floculation de Vernes.

Le Hecht-Bauer est resté plus longtemps sensible que le Bordet-Wassermann, comme à l'ordinaire.

La floculation de Vernes, faite obligeamment dans le laboratoire du Dr Gastou, a donné des indices photométriques très élevés. Ces indices sont tombés très rapidement à 0 sous l'influence des injections sous-cutanées de Sulfo-Tréparséna, ainsi que le montrent les graphiques. Il y a eu dissociation, le plus souvent, entre la courbe du Vernes et celle du Bordet-Wassermann, l'indice de ce dernier restant positif.

D'où la conclusion qui semble s'imposer : un Vernes à 0 n'indique nullement la guérison de la syphilis et peut induire en erreur pour la conduite du traitement.

En résumé, si nous essayons, d'après les résultats obtenus, d'apprécier la valeur de la médication sous-cutanée par le Sulfo-Tréparséna, il n'est pas douteux que l'action des injections sous-cutanées de Sulfo-Tréparséna est voisine de celle des injections intra-veineuses, à condition toutefois de procéder par injections répétées et progressivement croissantes et de pratiquer des séries séparées par des intervalles de repos relativement courts pour éviter : d'une part, la repullulation des spirochètes, de l'autre, les réactivations que ne manqueraient pas de produire des traitements à doses trop faibles ou trop espacées.

CONCLUSIONS

1^o En injections sous-cutanées ou intramusculaires, le SulfoTréparséna est curatif de la syphilis ;

2^o Les injections sous-cutanées et intramusculaires de ce corps ne sont pas douloureuses ;

3^o Les solutions doivent être faites dans 2 centimètres cubes d'eau stérile pour les doses allant jusqu'à 30 centigrammes ; dans 4 à 6 centimètres cubes pour celles allant de 36 à 60 centigrammes ;

4^o Les injections doivent être faites en augmentant progressivement les doses, de 6 en 6 et même de 12 en 12 centigrammes ;

5^o De 6 à 24 centigrammes, les injections seront faites tous les jours ; de 30 à 42 centigrammes, tous les trois jours ; de 42 à 60 centigrammes, toutes les semaines ;

6^o La dose sériale doit atteindre de 3 gr. 50 à 5 grammes chez l'adulte.

Vu : Le Président de la thèse,

JEANSELME

Vu, le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris

APPELL

